



Bisphenol A et phtalates : effets biologiques et fenêtres d'exposition à risque

Marie-Chantal Canivenc-Lavier

► To cite this version:

Marie-Chantal Canivenc-Lavier. Bisphenol A et phtalates : effets biologiques et fenêtres d'exposition à risque. *Percentile*, 2011, 16 (1), pp.17-20. hal-01137057

HAL Id: hal-01137057

<https://hal.science/hal-01137057>

Submitted on 30 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

KEYWORDS:

bisphenol A –
phthalates –
endocrine disruptor –
early stage critical exposure –
developmental effects

ALIMENTATION DE L'ENFANT: UN PARFUM D'INTOX

Bisphénol A et phtalates: effets biologiques et fenêtres d'exposition à risque

Marie-Chantal Canivenc-Lavie

Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, INRA, Dijon, France

Le bisphénol A et les phtalates, du fait de leur utilisation ubiquiste, sont présents dans l'air, l'eau et l'alimentation. Les enfants y sont très tôt exposés via la mère (gestation et lactation), le milieu environnant (eau, poussières domestiques) et les contaminations alimentaires ou médicales. Ils possèdent des activités hormonales qui laissent suspecter des effets sur la santé découlant de propriétés oestrogéniques et/ou anti-androgéniques, et même pour certains antithyroïdiennes. Ce potentiel hormonal est très faible comparé à celui des hormones endogènes, et les taux d'exposition sont moindres que ceux de molécules naturelles comme les phytoestrogènes. Pourtant, des effets sont déjà identifiés avec de faibles doses, parfois inférieures aux doses journalières autorisées et compatibles avec les doses environnementales et/ou alimentaires. La période néonatale est pointée comme une période à risque en matière de développement et de fertilité, mais aussi pour d'autres pathologies comme le cancer, les allergies, l'obésité et les troubles du comportement. En accord avec des données épidémiologiques qui décèlent des pathologies émergentes et des modifications physiologiques de nature hormonale reliées aux taux d'imprégnation, ces informations constituent des signaux d'alerte qui invitent de nombreux scientifiques à un changement de paradigme en matière de toxicologie.

Introduction

Le bisphénol A et les phtalates sont des monomères chimiques qui entrent dans la composition de plastiques et de résines utilisés dans la fabrication de nombreux produits développés dans les pays industrialisés (objets en PVC, électroménagers, huisseries, etc.). Ils sont retrouvés sous leur forme native ou métabolisée dans l'organisme à des doses parfois élevées, en particulier chez les enfants et les nourrissons. Ils sont classés parmi les perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire des « substances qui, en interférant avec les fonctions du système hormonal, risquent d'influer négativement sur les processus de synthèse, de sécrétion, de transport, d'action ou d'élimination des hormones » (UE 2002). Les études expérimentales ont d'abord observé des effets reprotoxiques lors d'expositions aiguës à des doses supra-physiologiques ($> 100\text{mg/kg/j}$), ce qui n'avait a priori pas lieu d'entraîner des mesures réglementaires particulières tant qu'ils n'étaient pas retrouvés aux doses autorisées (environ $50\mu\text{g/kg/j}$). Cependant, des données écotoxicologiques ont révélé des altérations de la fertilité, du développement et du comportement sur la faune sauvage dans des zones polluées qui ont suscité de nouvelles études expérimentales. C'est ainsi qu'ont été mis en évidence des effets délétères aux faibles doses. Les avancées technologiques ont appuyé ces études, permettant de visualiser des effets physiologiques et cellulaires associés à des perturbations hormonales, métaboliques, mais aussi neuroendocrines.

Cet article illustre l'impact des conditions d'exposition sur les effets toxicologiques, expose quelques travaux qui pointent les périodes les plus sensibles, souligne les risques liés aux multi-expositions et fait le lien avec des données épidémiologiques qui révèlent des corrélations entre les taux circulants de BPA, de phtalates ou de leurs dérivés et des altérations physiologiques ou développementales.

Potentiel hormonal et effets biologiques

Les effets délétères sur la reproduction et le développement observés sur la faune sauvage évoquent des perturbations hormonales ciblées sur les hormones sexuelles et thyroïdiennes. C'est le cas du BPA, dont les propriétés oestrogéniques ont été identifiées dès 1936. C'est un ligand des récepteurs des oestrogènes $\text{ER}\alpha$ et $\text{ER}\beta$, mais d'affinité beaucoup plus faible que celle de l'oestradiol ou d'autres xéno-oestrogènes (Tableau 1). Aussi, il faut atteindre de doses élevées ($> 200\text{mg/kg/j}$) pour identifier un faible effet oestrogéniques *in vivo* (test utéro-trophique) chez l'animal (1). Il modifie également la synthèse des stéroïdes endogènes, leur métabolisme et les taux sériques. Aux fortes doses, il est également décrit pour interagir avec d'autres récepteurs stéroïdiens, dont celui des androgènes (1), et perturber les voies de signalisation régulées par les hormones thyroïdiennes (3). Ceci suggère des mécanismes simultanés et complexes qui pourraient expliquer

Tableau 1: Potentiel oestrogénique de xéno-oestrogènes par rapport à celui de l'oestradiol (test utéro-trophique).

Distylbène (DES)	100
Estrone	7
Oestradiol	1
DDT	0,2
Génistéine, isoflavones	10^{-2} à 10^{-4}
Bisphénol A (BPA)	10^{-6}
Phtalates	Non détecté

pourquoi le BPA présente des courbes doses-réponses non monotoniques (4). Par ailleurs, il a une affinité équivalente à celle de l'oestradiol vis-à-vis du récepteur membranaire des oestrogènes, lequel est impliqué dans la régulation de voies de signalisation non génomiques telles que les kinases ERK1/2; selon Vom Saals, il semblerait que ce soit par cette voie que le BPA agit aux doses les plus faibles, c'est-à-dire à des concentrations de l'ordre du nanomolaire (3).

Bien que leurs effets physiologiques s'apparentent à ceux du BPA, les phtalates n'exercent pas d'effets oestrogéniques (5) et ne semblent pas agir via une interaction avec les récepteurs stéroïdiens, mais par des mécanismes indirects. L'altération de la production de testotérone testiculaire, de la FSH et de l'insuline-like facteur 3 (impliqué dans la descente testiculaire) pourrait expliquer ces effets délétères de type anti-androgénique identifiés lors d'anomalies de l'appareil reproducteur (3). Dans ce sens, les travaux *in vitro* concernant le développement du testicule foetal humain développés par l'équipe de R Habert (Université Paris Diderot, France) montrent que l'addition de MEHP (mono(ethylhexyl)-phtalate), le métabolite actif du DEHP (di-(ethylhexyl)-phtalate), provoque la disparition de 40% des cellules germinales foetales, précurseurs des spermatozoïdes. Ces événements ne résultaient ni d'une altération de la stéroïdogénèse, ni d'une interaction avec les récepteurs des hormones stéroïdiennes ER et AR, mais probablement d'une voie de signalisation indépendante (6). Leur effet sur le développement pourrait également résulter d'une action anti-thyroïdienne, ces composés bloquant l'incorporation de l'iode dans les cellules thyroïdiennes (3). Aux fortes doses (1g/kg/j), ils peuvent affecter l'expression d'autres récepteurs nucléaires qui interviennent dans les voies de signalisation testiculaires, dont le PPARS gamma (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) et le RAR (*Retinoid Acid Receptor*), ou celle des MAP-kinases (7).

Données expérimentales: effets doses et fenêtre d'exposition

Des études chez les rongeurs révèlent des effets du BPA et des phtalates sur la fertilité, le développement et le comportement qui diffèrent selon la dose et le stade d'exposition, à l'image de la plupart des perturbateurs endocriniens.

Chez l'adulte, les effets délétères via les récepteurs hormonaux apparaissent le plus souvent aux fortes doses, leur faible potentiel hormonal ne suffisant pas pour s'opposer à l'action des hormones endogènes. Ainsi, seules des doses élevées (500-2.000mg/kg/j) altèrent la production spermatique ou influencent les cycles ovariens (3). Cependant, de

faibles doses de BPA (< 10µg/kg/j) peuvent modifier la plasticité et les fonctions des organes reproducteurs (ovulation, spermatogénèse), mais aussi d'organes périphériques: stimulation de la sécrétion d'insuline et de la glycémie, diminution de la production spermatique, diminution du comportement maternel (3).

En revanche, les expositions prénatales et néonatales sont responsables de malformations. Chez les rongeurs, des expositions à de fortes doses (500mg/kg/j) induisent des anomalies du tractus génital compatibles avec des effets de type oestrogénique ou anti-androgénique: cryptorchidies, hypospadias, diminution de la distance ano-génitale (féminisation), altération de la production spermatique; etc. Mais ces effets sont observés à des doses inférieures à la dose autorisée (50µg/kg/j) sur le développement des organes reproducteurs, mais aussi de la glande mammaire, du tissu adipeux ou du cerveau. Dans le cas du BPA (**Tableau 2**), ces effets reprotoxiques peuvent même apparaître à des doses voisines du µg (8), donc compatibles avec les taux d'imprégnation chez l'homme, et ceci même si l'exposition n'est que de quelques jours (9). Les anomalies du développement de la glande mammaire se traduisent par une augmentation du nombre des bourgeons terminaux des acini mammaires, sites sur lesquels se forment les cancers mammaires (**Figure 1**). Ces effets, majorés à la plus faible dose (10), ont été ultérieurement corrélés à l'apparition de foyers pré-néoplasiques à l'âge adulte (11). Ces événements, plus marqués à la faible dose (2,5µg/kg/j), sont associés à une surexpression des récepteurs aux oestrogènes ERα, lesquels favorisent la prolifération tumorale. Les effets sur le comportement peuvent s'exprimer à des doses encore plus faibles (12). Ils traduisent des effets neuroendocriniens sur le développement du système nerveux central et portent sur différentes cibles moléculaires dont l'expression des récepteurs ER, mais aussi, aux plus faibles doses, des monoamines impliquées dans la neurotransmission cérébrale et les fonctions cognitives (13); le dimorphisme sexuel de l'expression de la tyrosine hydroxylase cérébrale disparaît dès la dose de 25ng/kg/j (14). Ces expositions précoces affectent aussi le métabolisme général, pouvant entraîner diabète ou prise de poids, à l'image du distylbène (15); ces effets pourraient résulter du potentiel adipogénique identifié *in vitro* sur la différenciation des adipocytes et la synthèse des triglycérides (16).

Toutefois, certaines études, élaborées sur des protocoles expérimentaux similaires, n'observent pas d'effets. L'analyse des conditions expérimentales révèle de possibles biais dus à l'utilisation de cages en polycarbonates (source de BPA), de régimes contenant 20% de soja (source de phytoestrogènes), d'eau non filtrée sur charbon actif pour s'affranchir de contaminants chimiques (résidus pesticides) ou encore d'une litière pouvant libérer des composés potentiellement oestrogéniques (sciures, copeaux végétaux). Les effets engendrés par des composés à faibles doses peuvent interagir avec le BPA et atténuer les différences entre témoins et traités (17).

On peut remarquer que les effets du BPA sont conformes aux effets biologiques des oestrogènes, dont la liaison avec l'un ou l'autre des récepteurs conditionne la reproduction, le développement, le métabolisme et l'adipogénèse, l'homéostasie osseuse et la régulation du système cardiovasculaire. Les études sur animaux transgéniques ont permis d'en discriminer le rôle: l'absence du ERβ se traduit par de l'anxiété, de l'hypertension, une hyperplasie du côlon et de la prostate, mais les animaux restent fertiles. A l'inverse, l'absence du ERα se répercute sur le développement de plusieurs organes, dont la glande mammaire et les gonades, et entraîne une infertilité (18).

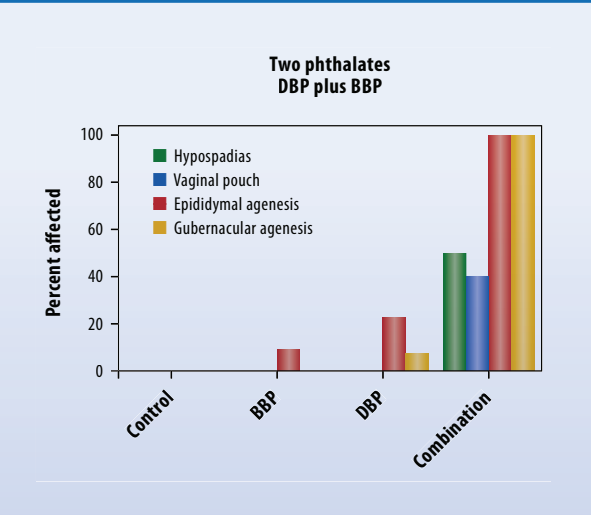
Tableau 2: Effets d'expositions précoces à de faibles doses de BPA sur la fertilité, le développement et le comportement des rongeurs à l'âge adulte.

Traitement	Dose	Effets observés	Auteurs
Gestation (G11-G17)	2ng et 20ng/kg/j voie sous-cutanée	Appareil reproducteur mâle	vom Saals, et al. (1998)
Gestation (G0-G21)	1,2 et 2,4µg/kg/j voie orale	Appareil reproducteur mâle	Salian, et al. (2009)
Néonatal (J1-J5)	100µg/kg/j voie sous-cutanée	Lésions sur ovaires et appareil reproducteur femelle	Newbold, et al. (2007)
Gestation (G9-G16)	0,1 à 1.000µg/kg/j effets max à 1µg	Lésions sur ovaires et appareil reproducteur femelle	Newbold, et al. (2009)
Gestation + lactation	25 et 250µg/kg/j voie sous-cutanée	Développement de la glande mammaire	Markey, et al. (2001)
Gestation	100µg/kg/j voie sous-cutanée	Foyers cancéreux mammaires	Murray, et al. (2007)
Néonatal (J1 à J17)	100µg/kg/j voie orale	Anxiété et déficiences cognitives	Tian, et al. (2010)
Mi-gestation + début lactation (G11-PNJ7)	10µg/kg/j voie orale	Comportement maternel de la mère et social/sexuel des petits	Palanza, et al. (2008)
Mi-gestation + lactation (G15-PNJ21)	5mg/kg/j voie orale	Effet sélectif sur la perméabilité intestinale et la réponse inflammatoire chez les femelles	Braniste, et al. (2010)

Dans le cas des phtalates, le nombre important de composés ne permet pas d'établir une liste exhaustive des effets et les données d'exposition précoce concernent surtout le DEHP. Les effets portent sur des cibles faisant l'objet d'un dimorphisme sexuel (distance ano-génitale, descente testiculaire, anomalies du tractus génital, ouverture vaginale) à des doses d'expositions 1.000 fois supérieures aux doses actives du BPA (19). Cependant, ces effets peuvent apparaître aux plus faibles doses; c'est le cas du DEHP à 45µg/kg/j (20). Des modifications du comportement sexuel suite à une exposition périnatale sont aussi décrites et reliées à une altération de l'expression de l'aromatase cérébrale; cependant, sa sensibilité au DEHP n'est pas monotonique (courbe en U) et suggère des mécanismes complexes (21).

Outre ces effets, les phtalates se distinguent par leur action sur le système immunitaire (22). Des études *in vivo* montrent des atteintes respiratoires à différentes doses (23); elles identifient des effets sur des médiateurs chimiques du système immunitaire (cytokines pro-inflammatoires), ainsi que des modifications de l'expression des IgE et IgG lors d'expositions chroniques à faibles doses (10µg/kg/j). Des dermatites sont aussi induites par des expositions néonatales (gestation ou lactation).

Compte tenu de la diversité des molécules, les expositions aux phtalates se caractérisent par des multi-expositions. Les études récentes montrent que leurs effets se potentialisent et elles soulignent des effets de synergie. Par ailleurs, la littérature récente fait état des risques d'interaction avec d'autres perturbateurs endocriniens présents dans l'alimentation ou dans l'environnement. Ainsi, le BBP, qui est un phtalate peu reprotoxique, interagit avec des pesticides ayant également des effets anti-androgéniques comme le linuron ou la procymidone, (Figure 2; 24) et les effets du bisphénol A peuvent être modulés par les phytoestrogènes (25).

Figure 1: Morphométrie d'une glande mammaire chez des souris non traitées (a) ou exposées *in utero* au bisphénol A à la dose de 25µg/kg/j (b) et 250µg/kg/j (c). TEB = bourgeons terminaux (issu de Markey et al., 2001).Figure 2: Effets reprotoxiques de phtalates en mélange avec un autre anti-androgène lors d'une exposition *in utero* chez le rat (issu de Rider et al., 2009).

Données épidémiologiques en lien avec les données expérimentales

Les données épidémiologiques identifient des effets physiologiques associés à des niveaux d'imprégnation et qui rappellent les données expérimentales.

Effets reprotoxiques

Les données épidémiologiques, trop incomplètes et peu nombreuses, ne permettent pas toujours de conclure sur les effets reprotoxiques du bisphénol A et des phtalates. Le BPA induirait des avortements spontanés, mais les effets sur la fertilité masculine sont contradictoires. Dans le cas des phtalates, des modifications de la distance ano-génitale chez des petits garçons âgés de moins de 36 mois sont corrélées aux taux urinaires de phtalates de la mère, à l'image de ce qui est observé avec d'autres anti-androgènes en expérimentation animale; des cas de cryptorchidies et d'hypospadias, une diminution de la synthèse d'hormones gonadotropes et des altérations de la qualité spermatique sont également décrits (26). Chez la femme, certains phtalates réduiraient le temps de gestation et d'autres auraient des effets dé-féminisants ou une action sur le développement précoce du sein chez les jeunes filles et un avancement de la puberté (27).

Maladies cardiovasculaires et métaboliques

Plusieurs études établissent des liens entre les taux circulants de BPA et de phtalates et d'autres pathologies, dont des dysfonctionnements thyroïdiens, des maladies cardiovasculaires, des désordres métaboliques hépatiques et le diabète (26, 28). Selon l'analyse de Lang, la plupart des pathologies cardiovasculaires et le diabète seraient associés aux taux urinaires de BPA les plus élevés (5 à 14ng/ml), tandis que les maladies respiratoires et les désordres thyroïdiens seraient corrélés à des taux urinaires plus faibles (2 à 4ng/ml), les cancers et les maladies hépatiques étant décrits dès des taux urinaires très bas (2ng/ml) mais non nuls. Des taux urinaires des phtalates sont corrélés à une insulino-résistance chez l'adulte et à une surcharge pondérale, suggérant des effets obésogènes; la présence de métabolites du DEHP serait plus particulièrement associée à des désordres thyroïdiens (27).

Troubles du comportement

Les données, peu nombreuses et récentes, concernent surtout les jeunes enfants. Une exposition prénatale en BPA affecterait le comportement social chez des petites filles de moins de 2 ans (29) et entraînerait des désordres psychiques associés à une hyperactivité chez des enfants de 4-9 ans exposés aux phtalates (30). Cependant, les études épidémiologiques ne permettent pas de définir les effets d'un phtalate particulier, étant donné le nombre de molécules natives et de métabolites retrouvés dans les fluides.

Allergie et système immunitaire

Le BPA et les phtalates sont soupçonnés d'être partiellement responsables d'allergies respiratoires et d'allergies (23). Plusieurs études épidémiologiques établissent un lien entre la présence de PVC dans les chambres (revêtements muraux et sols, huisseries), la contamination des poussières domestiques en BPA et phtalates, et les allergies respiratoires, en particulier chez les enfants (23). Les allergies par contact se traduisent par des dermatites associées à l'utilisation des divers matériaux en plastique (ex: gants) ou en résines époxy, incluant les pansements dentaires (BPA). Même si les études expérimentales n'excluent pas ces effets, l'absence de détails sur les conditions d'exposition limite parfois l'interprétation.

Conclusion

Ces données non exhaustives suffisent pour approcher la probabilité d'effets biologiques multiples et multi-sites du BPA et des phtalates à des doses inférieures aux doses autorisées. Elles révèlent l'existence de populations sensibles (malades, enfants, femmes enceintes) et pointent la période néonatale comme une période d'exposition critique vis-à-vis de divers processus physiologiques associés au développement, à la reproduction et au comportement, et soulignent les risques d'interactions lors d'exposition à plusieurs molécules. Bien que demandant à être approfondies, ces informations constituent pour de nombreux scientifiques des signaux d'alerte qui invitent certaines instances réglementaires à se saisir de la question et à recommander des mesures de précaution. Prises dans leur globalité, les données actuelles en matière d'exposition, d'imprégnation et d'effets physiologiques des migrants de résines époxy et plastiques à usage domestique, alimentaire ou médical, invitent à reconsidérer leur utilisation avec discernement.

Références

1. Stroheker T, Picard K, Lhuguenot JC, Canivenc-Lavie MC, Chagnon MC. Steroid activities comparison of natural and food wrap compounds in human breast cancer cell lines. *Food Chem Toxicol* 2004;42:887-97.
2. Stroheker T, Chagnon MC, Pinnert MF, Berges R, Canivenc-Lavie MC. Estrogenic effects of food wrap packaging xenoestrogens and flavonoids in female Wistar rats: a comparative study. *Reprod Toxicol* 2003;17:421-32.
3. Talsness CE, Andrade AJ, Kuriyama SN, Taylor JA, vom Saal FS. Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009;364:2079-96.
4. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures.III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology* 2006;147:556-69.
5. Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect* 1997;105:802-11.
6. Leiraiki A, le Racine C, Krust A, Habert R, Levacher C. Phthalates Impair Germ Cell Number in the Mouse Fetal Testis by an Androgen- and Estrogen-Independent Mechanism. *Toxicol Sci* 2009;111:372-82.
7. Bhattacharya N, Dufour JM, Vo MN, Okita J, Okita R, Kim KH. Differential effects of phthalates on the testis and the liver. *Biol Reprod* 2005;72:745-54.
8. Sallian S, Doshi T, Vanage G. Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sci* 2009;85:742-52.
9. vom Saal FS, Parmigiani S, Palanza PL, Everitt LG, Ragani R. The plastic world: sources, amounts, ecological impacts and effects on development, reproduction, brain and behavior in aquatic and terrestrial animals and humans. *Environ Res* 2008;108:127-30.
10. Markey CM, Luque EH, Munoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM. In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol Reprod* 2001;65:1215-23.
11. Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol* 2007;23:383-90.
12. Palanza P, Gioiosa L, vom Saal FS, Parmigiani S. Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. *Environ Res* 2008;108:150-7.
13. Matsuda S, Saika S, Amano K, Shimizu E, Sajiki J. Changes in brain monoamine levels in neonatal rats exposed to bisphenol A at low doses. *Chemosphere* 2010;78:894-906.
14. Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronshiem PM, Soto AM. Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinology* 2006;147(8):3681-91.
15. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Heindel JJ. Effects of endocrine disruptors on obesity. *Int J Androl* 2008;31:201-8.
16. Phrakonkham P, Viengchareun S, Belloir C, Lombès M, Artur Y, Canivenc-Lavie MC. Dietary xenoestrogens differentially impair 3T3-L1 preadipocyte differentiation and persistently affect leptin synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;110:95-103.
17. vom Saal FS, Welshons WV. Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. *Environ Res* 2006;100:50-76.
18. Heldring N, Pike A, Andersson S, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev* 2007;87:905-31.
19. Lhuguenot JC. Recent European Food Safety Authority toxicological evaluations of major phthalates used in food contact materials. *Mol Nutr Food Res* 2009;53:1063-70.
20. Martino-Andrade AJ, Chahoud I. Reproductive toxicity of phthalate esters. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:148-57.
21. Andrade AJ, Chahoud I. Reproductive toxicity of phthalates esters. *Mol Nutr Food* 2010;54:148-57.
22. Kimber I, Dearman RJ. An assessment of the ability of phthalates to influence immune and allergic responses. *Toxicology* 2010;271:73-82.
23. Kwak ES, Just A, Whyatt R, Miller RL. Phthalates, Pesticides, and Bisphenol-A Exposure and the Development of Nonoccupational Asthma and Allergies: How Valid Are the Links? *Open Allergy J* 2009;2:45-50.
24. Rider CV, Wilson VS, Howdeshell KL, et al. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of "antiandrogens" on male rat reproductive development. *Toxicol Pathol* 2009;37:100-13.
25. Charles GD, Gennings C, Tormesi B, et al. Analysis of the interaction of phytoestrogens and synthetic chemicals: an in vitro/in vivo comparison. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;218:280-8.
26. Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 2008;108:177-84. Review.
27. Meeker JD, Sathyanarayana S, Swan SH. Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009;364:2097-113.
28. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA* 2008;300:1303-10.
29. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009;117:1945-52.
30. Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, et al. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environ Health Perspect* 2010;118:565-71.